



Title	腸管Graft-Versus-Host Disease (GVHD)における内視鏡診断の有用性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松田, 可奈
Description	配架番号 : 2482
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13468号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74748
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kana_Matsuda_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 松田 可奈

学 位 論 文 題 名

腸管 Graft-Versus-Host Disease (GVHD)における内視鏡診断の有用性に関する研究
(Studies on the efficacy of endoscopic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease (GVHD))

【背景と目的】 腸管 Graft-Versus-Host Disease (GVHD)は造血幹細胞移植後の主要な合併症の一つであり、致命的経過にも繋がりうる病態である。その診断には下痢や腹痛などの臨床症状に加え、内視鏡診断および病理組織診断が用いられる。腸管 GVHD の内視鏡所見は発赤、浮腫、びらん、潰瘍など非特異的な所見が主体で、通常内視鏡による診断精度は高くない。また、腸管 GVHD には 20%程度で Cytomegalovirus (CMV)腸炎を合併し、その内視鏡所見はより複雑となり、診断に難渋することも経験される。早期に診断し治療介入することで GVHD の予後は改善するため、精度の高い内視鏡即時診断が求められている。近年、画像の色調を変化させ、微細血管や粘膜模様を強調する画像強調観察法が広く普及し、100倍から 500 倍程度まで倍率を上げて生体内観察できる内視鏡機器も開発された。そこで、腸管 GVHD の内視鏡診断精度の向上を目指し、通常内視鏡による診断能の再検討、さらに診断精度の高い精密内視鏡診断法を模索する研究を立案した。具体的には 1. 通常観察、2. 画像強調拡大観察、3. 超拡大観察、の各内視鏡検査について腸管 GVHD 診断における有用性を検討した。

【対象と方法】 造血幹細胞移植を受け、上部消化管内視鏡検査 (Esophagogastroduodenoscopy: EGD) あるいは下部消化管内視鏡検査 (Colonoscopy: CS) を施行された症例を対象とした。尚、移植前の内視鏡検査は対照として使用した。

1-1. 腸管 GVHD 群と非 GVHD 群に分けて、通常内視鏡観察での内視鏡所見について検討した。1-2. CS を行った症例の中で、腸管 GVHD と CMV 腸炎を合併した症例 (A 群)、GVHD 症例 (B 群) に分類し、さらに造血幹細胞移植を受けていない患者における CMV 腸炎症例 (C 群) を対象とした。腸管 GVHD と CMV 腸炎合併例における内視鏡的特徴を明らかにするために、3 群間で通常内視鏡所見および病変の占拠部位について検討した。2-1. 十二指腸または回腸末端から生検を施行された症例から、GVHD 群、非 GVHD 群、対照群について、組織学的な絨毛の長さ (V)、陰窩の長さ (C)、絨毛と陰窩の比 (V/C 比) を測定し比較した。また、組織学的絨毛萎縮を定義するため、GVHD 群と対照群を用いて ROC 曲線から V/C 比のカットオフ値を算出した。さらに、そのカットオフ値を用いた腸管 GVHD の診断能を検討した。2-2. 2-1 の症例から、組織学的絨毛萎縮を有した GVHD 症例と萎縮を有しなかった対照について、Narrow Band Imaging (NBI)画像強調拡大観察(NBI-ME)を行った症例を選別し萎縮群、非萎縮群とした。2 群の十二指腸または回腸末端の NBI-ME 画像を匿名ランダム化した画像集を作成し、読影医 3 名が個別に絨毛萎縮の有無を評価した。NBI-ME の診断精度、読影医内一致率および読影医間一致率を算出した。3-1. CS を施行し生検を行った症例を対象とし、GVHD 群、非 GVHD 群に分類し、対照群を含めた 3 群間で大腸粘膜生検の陰窩数を比較した。また、腸管 GVHD の重症度分類と陰窩数との相関係数を算出した。3-2. Endocytoscopy を用いた超拡大内視鏡検査(Endocytoscopy system:

ECS)を行った症例を対象とした。造血幹細胞移植後の症例を GVHD 群および非 GVHD 群とし、対照群を含めた 3 群で比較した。ECS で観察した大腸粘膜の陰窩の形状・間隔・血管透見性から ECS スコアを定義 (0-6 点) し、スコア化した。また、腸管 GVHD 診断における ECS スコアの有用性を検討するために、ROC 曲線を用いたカットオフ値の設定および診断精度を算出した。

【結果】1-1. EGD では浮腫および粘膜脱落、CS では浮腫、発赤、びらん所見が GVHD 群において有意に頻度が高かったものの、感度・特異度は低かった。回腸および全結腸に異常を認めた割合は、GVHD 群において有意に高かった。1-2. A 群と C 群では回盲弁上の病変と潰瘍性病変の割合が B 群と比較して有意に高かった。2-1. GVHD 群では有意に組織学的絨毛萎縮を認めた。そのカットオフ値は十二指腸、回腸ともに V/C 比 3.0 と定義された。このカットオフ値を用いると腸管 GVHD の診断精度は十二指腸で感度 87.1%、特異度 50.0%、回腸末端では感度 92.3%、特異度 41.7%であった。2-2. 小腸絨毛萎縮に対する NBI-ME の正診率は十二指腸で 82.3%、回腸末端では 94.9%であった。また、読影医内および読影医間内視鏡診断一致率は、回腸末端の方が十二指腸より高かった。3-1. GVHD 群において他の 2 群と比較して有意に陰窩数の減少を認めた。また、腸管 GVHD の重症度と陰窩数には負の相関を認めた。3-2. ECS スコアは GVHD 群で有意に高値を示した(4.41 ± 0.26 , $p < 0.001$)。また、腸管 GVHD の重症度とも高い相関を示した(相関係数 $\rho = 0.812$)。カットオフ値を 3 とした場合の正診率は、95.8%、感度 100%、特異度 85.7%であった。

【考察】本検討では 1. 既報通り通常内視鏡での GVHD 診断能は低いこと、また GVHD と CMV 腸炎合併症例での病変の特徴が明らかになった。さらに 2. ME-NBI による絨毛萎縮と 3. ECS による GVHD 診断能が従来の内視鏡診断よりも高いことが示された。CMV 腸炎は造血幹細胞移植後に起こる腸管合併症の中では比較的頻度が高く、両者合併時の内視鏡所見を明確にしたことは臨床診療において有益となる。また、腸管 GVHD では小腸絨毛の萎縮が特徴的といわれてきたが、組織学的な測定法や定義は確立されていなかった。本検討では組織学的に絨毛と陰窩の比 (Villi / Crypt 比:V/C 比) を実測し、V/C 比 3.0 未満を萎縮と定義づけた。しかし、非 GVHD 症例においても約半数で V/C 比 3.0 未満となることも判明し、今後多数例での解析が課題である。また、NBI-ME を用いて小腸絨毛萎縮の内視鏡診断は可能であり、とくに十二指腸に比べ回腸末端での評価は診断能も診断一致率も高かった。この理由として、十二指腸絨毛は元来形態が多彩で、絨毛萎縮像が捉えづらいことが考えられた。最終的には、ECS での細胞観察が腸管 GVHD 診断において最も診断精度の高い検査であることが示された。しかしながら、本研究は少数例の後ろ向き観察研究であり、現在前向き観察研究を実施中である。将来的には人工知能 (AI) が内視鏡即時診断に幅広く応用され、NBI-ME や ECS を用いた腸管 GVHD の早期診断・治療介入への一助となることが期待される。

【結語】ECS による生体内細胞観察と NBI-ME による小腸絨毛の萎縮評価は腸管 GVHD の即時内視鏡診断能の向上に寄与することが示唆された。